

WO02053573

Title:

GLUCOPYRANOSYLOXYPYRAZOLE DERIVATIVES AND USE THEREOF IN MEDICINES

Abstract:

Glucopyranosyloxy pyrazole derivatives represented by the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, which exhibit human SGLT2 inhibiting activity, are improved in peroral absorbability, and are useful as preventive or therapeutic drugs for diseases due to hyperglycemia, e.g., diabetes, complications of diabetes, and obesity; and use of the compounds or the salts in medicines: (I) wherein R is hydrogen, lower alkyl, or a prodrug-constituting group; one of Q and T is a group of the general formula (II): (II) (wherein P is hydrogen or a prodrug-constituting group), and the other is lower alkyl or halogenated lower alkyl; and R<2> is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkythio, halogenated lower alkyl, or halogeno, with the proviso that when R is hydrogen or lower alkyl, P is not hydrogen.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 7 月 11 日 (11.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/053573 A1(51) 国際特許分類: C07H 17/02, A61K 31/7056, A61P
43/00, 3/10, 3/04, 3/06, 9/10, 9/12, 9/04, 19/06, 7/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11348

(22) 国際出願日: 2001 年 12 月 25 日 (25.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-403534
2000 年 12 月 28 日 (28.12.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野 1 9 番 4 8 号 Nagano (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 藤倉 秀紀 (FUJIKURA, Hideki) [JP/JP]; 〒390-0851 長野県 松本市 大字島内 4152-1 モダンティパレス 望月 101 Nagano (JP). 伏見 信彦 (FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒390-0313 長野県 松本市 岡田下 岡田 89-6 Nagano (JP). 西村 俊洋 (NISHIMURA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県

南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4511 Nagano (JP). 中林 毅司 (NAKABAYASHI, Takeshi) [JP/JP]; 〒390-0312 長野県 松本市 岡田松岡敷ノ内 347-5 レザン松岡 日棟 Nagano (JP). 伊佐治 正幸 (ISAJI, Masayuki) [JP/JP]; 〒399-0704 長野県 塩尻市 広丘郷原 1763-189 Nagano (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

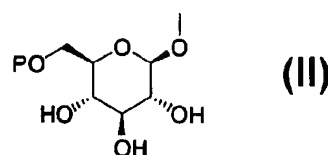
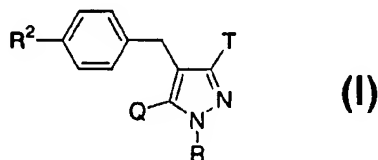
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: GLUCOPYRANOSYLOXYPYRAZOLE DERIVATIVES AND USE THEREOF IN MEDICINES

(54) 発明の名称: グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体及びその医薬用途



(57) Abstract: Glucopyranosyloxypyrazole derivatives represented by the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, which exhibit human SGLT2 inhibiting activity, are improved in peroral absorbability, and are useful as preventive or therapeutic drugs for diseases due to hyperglycemia, e.g., diabetes, complications of diabetes, and obesity; and use of the compounds or the salts in medicines: (I) wherein R is hydrogen, lower alkyl, or a prodrug-constituting group; one of Q and T is a group of the general formula (II); (II) (wherein P is hydrogen or a prodrug-constituting group), and the other is lower alkyl or halogenated lower alkyl; and R² is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, halogenated lower alkyl, or halogeno, with the proviso that when R is hydrogen or lower alkyl, P is not hydrogen.

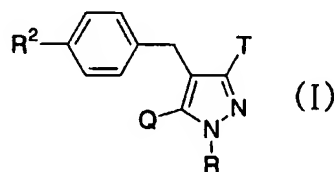
[続葉有]

WO 02/053573 A1

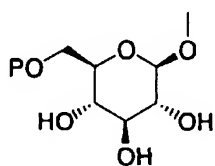


(57) 要約:

本発明は、ヒト SGLT2 活性阻害作用を発現し、経口吸収性が改善された、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、一般式



〔式中の R は水素原子、低級アルキル基またはプロドラッグを構成する基であり、Q および T はどちらか一方が一般式



(式中の P は水素原子またはプロドラッグを構成する基である) で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、R² は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子であり、但し、R が水素原子または低級アルキル基の場合、P は水素原子ではない〕で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体及びその薬理学的に許容される塩、及びその医薬用途を提供するものである。

明細書

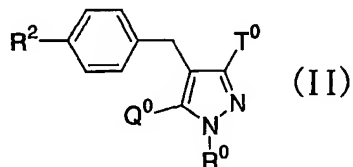
グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体及びその医薬用途

5 技術分野

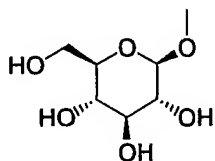
本発明は、医薬品として有用なグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、およびその医薬用途に関するものである。

さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、ヒトSGLT2活性阻

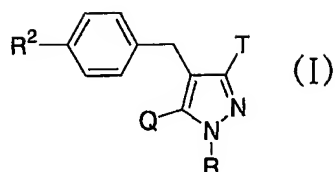
10 害作用を有する、一般式



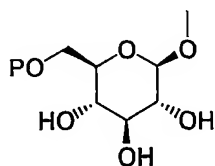
(式中の R^0 は水素原子または低級アルキル基であり、 Q^0 および T^0 はどちらか一方が式



- 15 で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子である) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を活性本体とする、一般式



〔式中のRは水素原子、低級アルキル基またはプロドラッグを構成する基であり、QおよびTはどちらか一方が一般式



- 5 (式中のPは水素原子またはプロドラッグを構成する基である) で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子であり、但し、Rが水素原子または低級アルキル基の場合、Pは水素原子ではない〕で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、及びその医薬用途に関するもの
- 10 である。

背景技術

- 15 糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。現在、抗糖尿病薬としては、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬やインスリン感受性増強薬などが使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの
- 20 副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。そのため、このような問題を解消すべく新しい作用機序による抗糖尿病薬の開発が囑望されている。

- 近年、腎臓において過剰な糖の再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの抗糖尿病薬の研究開発が推進されている (J. Clin. Invest., Vol. 79, pp. 1510-1515 (1987))。また、腎臓の近位尿細管のS1領域にSGLT2 (ナトリウム依存性グルコース輸送体2) が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過された糖の再吸収に主として関与していることが報告されている (J. Clin. Invest., Vol. 93, pp. 397-404 (1994))。それ故、ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰な糖の再吸収を抑制し、尿から過剰な糖を排泄させて血糖値を正常化することができる。従って、強力なヒトSGLT2活性阻害作用を有し、新しい作用機序による抗糖尿病薬の早期開発が待望される。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。
- 15 ピラゾール骨格を有する化合物として、WAY-123783が正常マウスにおいて尿糖排泄量を増加させたことが記載されているが、ヒトにおける作用効果については何ら記載されていない (J. Med. Chem., Vol. 39, pp. 3920-3928 (1996))。

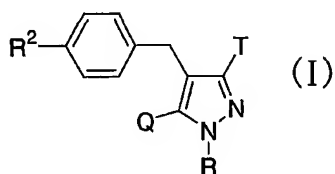
20 発明の開示

- 本発明者らは、ヒトSGLT2活性阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、前記一般式 (I) で表される化合物が、下記の如く生体内において活性本体である前記一般式 (II) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体に変換されて優れたヒトSGLT2阻害活性を示すという知見を得、本発明を成すに至った。
- 25

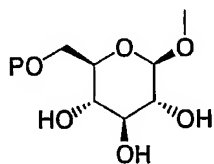
本発明は、生体内においてヒトSGLT2活性阻害作用を発揮し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発現する、下記のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびその

薬理的に許容される塩並びにその医薬用途を提供するものである。

即ち、本発明は、一般式



- 〔式中のRは水素原子、低級アルキル基またはプロドラッグを構成する基であり、QおよびTはどちらか一方が一般式



- (式中のPは水素原子またはプロドラッグを構成する基である) で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子であり、但し、Rが水素原子または低級アルキル基の場合、Pは水素原子ではない〕で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩に関するものである。

- また、本発明は、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、ヒト SGLT2 活性阻害薬および高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

- 本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用に関するものである。

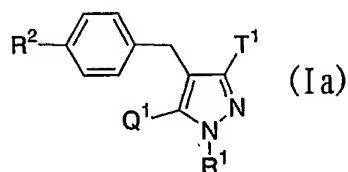
更には、本発明は、(A) 前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシ
 シピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および (B) インス
 リン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、
 インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナー
 5 ゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダー
 ゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲン
 ホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトー
 スービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新
 生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、
 10 グルカゴン様ペプチド 1、グルカゴン様ペプチド 1 - 類縁体、グルカゴン様
 ペプチド 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、
 アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C
 阻害薬、 γ - アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタ
 ゴニスト、転写因子 NF - κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル
 15 化 - α - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子
 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経
 成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5 - ヒドロキシー 1 - メチルヒダン
 トイン、EGB - 761、ピモクロモル、スロデキシド、Y - 128、ヒドロ
 キシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、
 20 β_3 - アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロール
 アシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、
 コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドト
 ランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミ
 トイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋
 25 白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸ト
 ランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑
 制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、ア
 ンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリ

ン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬に関するものである。

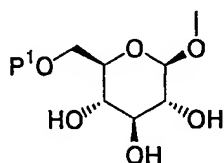
- 5 本発明は、(A) 前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害
- 10 薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1
- 15 -1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リ
- 20 ンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチル
- 25 グルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A：コレステロールアシル基
- 転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファ
- ープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体

- 増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体
- 5 アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。
- 10 本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A) 前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、
- 15 トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、
- 20 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リ
- 25 ンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチル

- グルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用に関するものである。
- 15 本発明において、プロドラッグとは、生体内において活性本体である前記一般式（I I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体に変換される化合物をいう。プロドラッグを構成する基としては、その基が水酸基に位置する場合は、例えば、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基等のプロドラッグにおいて通常使用することができる水酸基の保護基を挙げることができ、その基が窒素原子に位置する場合は、例えば、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルオキシメチル基、低級アルコキシカルボニルオキシメチル基等のプロドラッグにおいて通常使用することができるアミノ基の保護基を挙げることができる。
- 25 前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体としては、例えば、一般式



〔式中の R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルオキシメチル基または低級アルコキシカルボニルオキシメチル基であり、 Q^1 および T^1 はどちらか一方が一般式



5

〔式中の P^1 は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である〕で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子であり、但し、 R^1 が水素原子または低級アルキル基の場合、 P^1 は水素原子ではない〕で表される化合物を挙げることができる。

10

本発明において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。低級アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、

15

20

イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数 1～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ低級アルキル基とは、異種または同種の 1～3 個の上記ハロゲン原子で置換された上記低級アルキル基をいう。低級アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、シクロヘキシルカルボニル基等の炭素数 2～7 の直鎖状、枝分かれ状または環状のアシル基をいい、低級アルコキシ低級アシル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アシル基をいう。低級アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数 2～7 の直鎖状、枝分かれ状または環状のアルコキシカルボニル基をいい、低級アルコキシカルボニル低級アシル基とは、3-（エトキシカルボニル）プロピオニル基等の上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アシル基をいい、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基とは、2-メトキシエトキシカルボニル基等の上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシカルボニル基をいう。また、低級アシルオキシメチル基とは、上記低級アシル基で O-置換されたヒドロキシメチル基をいい、低級アルコキシカルボニルオキシメチル基とは、上記低級アルコキシカルボニル基で O-置換されたヒドロキシメチル基をいう。

置換基 R においては、好ましくは水素原子又は炭素数 1～3 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基であり、更に好ましくは水素原子、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基であり、ヒト肝 S 9 画分での代謝安定性から最も好ましくはイソプロピル基である。置換基 R² においては、好ましくは炭素数 1～4 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基、炭素数 1～3 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基又は炭素数 1～3 の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基であり、更に好ましくはエチル基、エトキシ基、イソプロポキシ基、メト

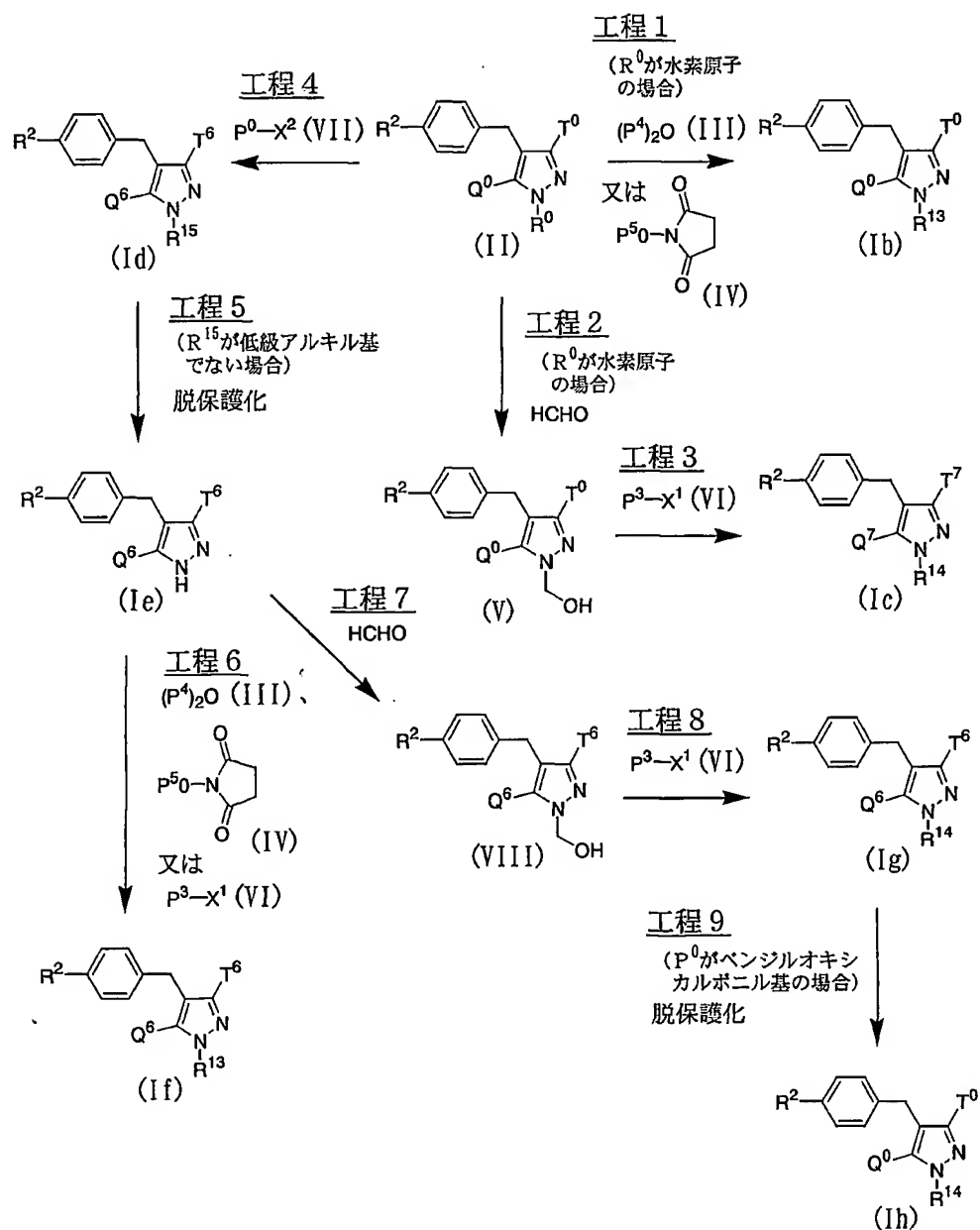
- キシ基又はメチルチオ基である。置換基Q及びTにおいては、Qが低級アルキル基又はハロ低級アルキル基であるのが好ましい。中でも、低級アルキルが好ましく、炭素数1～3の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基が更に好ましく、メチル基が最も好ましい。置換基Pにおいては、好ましくは低級アシル基又は
- 5 低級アルコキシカルボニル基であり、更に好ましくは低級アルコキシカルボニル基であり、最も好ましくは炭素数2～5の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基であり、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基又はイソブチルオキシカルボニル基が好ましい。
- 10 本発明の化合物としては、4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-3-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチルピラゾール、3-(6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール、3-(6-O-イソプロ
- 15 ロポキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール、3-(6-O-イソブトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール、4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-イソプロピル-3-
- 20 -(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチルピラゾール、3-(6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール、4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(6-O-イソプロポキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-イソ
- 25 プロピル-5-メチルピラゾール、4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(6-O-イソブトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール、4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-3-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グ

- ルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - エトキシフェニル)メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、4 - [(4 - エトキシフェニル)メチル] - 3 - (6 - O - イソプロポキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、4 - [(4 - エトキシフェニル)メチル] - 3 - (6 - O - イソプロポキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール、
- 5 1 - イソプロピル - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル 4 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - イソプロポキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 4 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - イソプロポキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 4 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 5 - メチルピラゾール、
- 10 1 - イソプロピル - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 5 - メチルピラゾール、1 - イソプロピル - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル)メチル]ピラゾール、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル)メチル]ピラゾール、3 - (6 - O - イソプロポキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル)メチル]ピラゾール、3 - (6 - O - イソプロポキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル)メチル]ピラゾール等が好ましく、
- 15 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル)メチル] -
- 20 25

1-イソプロピル-5-メチルピラゾール、3-(6-O-イソプロポキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール、3-(6-O-イソプロポキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール等が更に好ましく、3-(6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール等が最も好ましい。

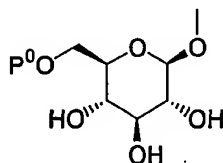
本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の水酸基又は/及び窒素原子に、
10 常法に従い通常プロドラッグにおいて使用可能な水酸基又は/及びアミノ基の保護基を導入することにより製造することができる。

例えば、本発明の化合物は、前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を用いて、以下の方法又はそれに準じた方法に従い
15 製造することができる。

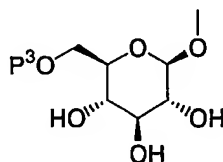


〔式中の P^0 は低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の水酸基の保護基であり、 P^3 は低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 P^4 は低級アシル基であり、 P^5 は低級アルコキシカルボニル基であり、 R^{13} は低級アシル

基または低級アルコキシカルボニル基であり、 R^{14} は低級アシルオキシメチル基または低級アルコキシカルボニルオキシメチル基であり、 R^{15} は低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアミノ基の保護基であり、 Q^6 および T^6 はどちらか一方が一般式



(式中の P^0 は前記と同じ意味をもつ) で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 Q^7 および T^7 はどちらか一方が一般式



10

(式中の P^3 は前記と同じ意味をもつ) で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 X^1 および X^2 は臭素原子、塩素原子等の脱離基であり、 R^0 、 R^2 、 Q^0 および T^0 は前記と同じ意味をもつ

工程 1

1) 前記一般式 (I I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の窒素原子を前記一般式 (I I I) で表される脂肪酸無水物を用いて、酢酸等の脂肪酸中、通常 0°C ~ 還流温度で、通常 30 分間 ~ 1 日間反応させて保護するか、2) 前記一般式 (I I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の窒素原子を前記一般式 (I V) で表されるスクシンイミド誘導体を用いて、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、通常室温 ~ 還流温度で、通常 1 時間 ~ 1 日間反応させて保護することにより前記一般式 (I b) で表されるプロドラッグを製造することができる。尚、これらの反応時間は使用する原料

20

物質や溶媒、反応温度などに応じて適宜加減することができる。

工程 2

前記一般式 (I I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の窒素原子に、ホルムアルデヒドを用いて、各種溶媒中、ヒドロキシメチル基を導入することにより前記一般式 (V) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

工程 3

前記一般式 (V) で表される化合物のヒドロキシメチル基を、前記一般式 (V I) で表される保護化試薬を用いて、不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン、1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン等の塩基の存在下に保護することにより前記一般式 (I c) で表されるプロドラッグを製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトン、tert-ブタノール、又はそれらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -40℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～2 日間である。

工程 4

前記一般式 (I I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体のヒドロキシメチル基、又は窒素原子及びヒドロキシメチル基を、前記一般式 (V I I) で表される保護化試薬を用いて、不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジ

ン、コリジン、キヌクリジン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン、
1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン等の塩基の存在下に保護する
ことにより前記一般式（I d）で表されるプロドラッグ又はその類縁体を製造
することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチ
5 レン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、
テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセ
トン、*tert*-ブタノール、又はそれらの混合溶媒などを挙げることのでき
る。反応温度は通常-40℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質
や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

10 工程5

前記一般式（I d）で表される化合物を、メタノール、エタノールなどのア
ルコール性溶媒中、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の
弱塩基の存在下に脱アシル化することにより前記一般式（I e）で表されるプ
ロドラッグ又はその類縁体を製造することができる。反応温度は通常0℃～還
15 流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異な
るが、通常15分間～1日間である。

工程6

前記一般式（I e）で表される化合物の窒素原子を、（1）前記一般式（I I
I）で表される脂肪酸無水物を用いて、酢酸等の脂肪酸中、通常0℃～還流温
20 度で、通常30分間～1日間反応させて保護するか、（2）前記一般式（I V）
で表されるスクシンイミド誘導体を用いて、テトラヒドロフラン等の不活性溶
媒中、通常室温～還流温度で、通常1時間～1日間反応させて保護するか、又
は（3）前記一般式（V I）で表される保護化試薬を用いて、塩化メチレン、
アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テト
25 ラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトン、
tert-ブタノール、又はそれらの混合溶媒の不活性溶媒中又は無溶媒下、
ピリジン、トリエチルアミン、*N, N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピコリ
ン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチル

- ピペリジン、1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン等の塩基の存在下に通常-40℃～還流温度で、通常30分間～2日間反応させて保護することにより前記一般式（I f）で表されるプロドラッグ又はその類縁体を製造することができる。尚、これらの反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度
- 5 などに応じて適宜加減することができる。

工程 7

- 前記一般式（I e）で表される化合物の窒素原子に、ホルムアルデヒドを用いて、各種溶媒中、ヒドロキシメチル基を導入することにより前記一般式（V I I I）で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒と
- 10 しては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

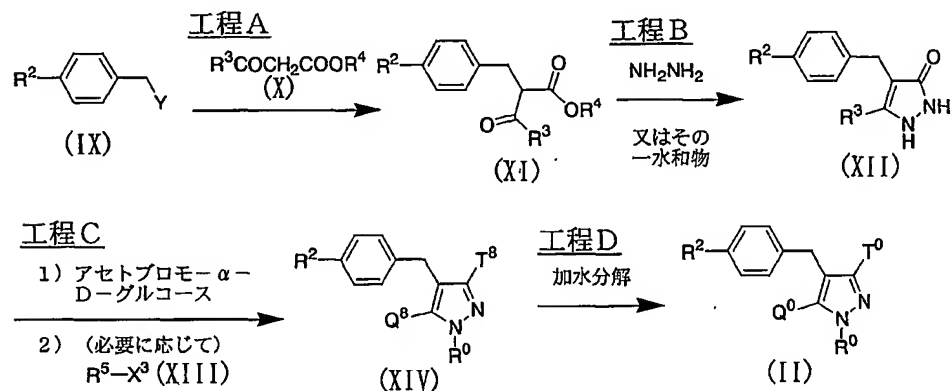
15 工程 8

- 前記一般式（V I I I）で表される化合物のヒドロキシメチル基を、前記一般式（V I）で表される保護化試薬を用いて、不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペ
- 20 リジン、1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン等の塩基の存在下に保護することにより前記一般式（I g）で表されるプロドラッグ又はその類縁体を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキ
- 25 サン、アセトン、*tert*-ブタノール、又はそれらの混合溶媒などを挙げるることができる。反応温度は通常-40℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

工程 9

前記一般式 (I g) で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウムカーボン等のパラジウム系触媒の存在下に接触還元により脱保護化することにより前記一般式 (I h) で表されるプロドラッグを製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、又はそれらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

前記製造方法において出発物質として用いられる前記一般式 (I i) で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。



(式中の X^3 および Y はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、 R^3 は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^4 はメチル基またはエチル基であり、 R^5 は低級アルキル基であり、 Q^8 および T^8 はどちらか一方が 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^0 、 R^2 、 Q^0 および T^0 は前記と同じ意味をもつ)

工程 A

前記一般式 (I X) で表されるベンジル化合物を前記一般式 (X) で表されるケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、*tert*-ブトキ

シカリウムなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (X I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

工程B

前記一般式 (X I) で表される化合物をヒドラジン又はその一水和物と不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (X I I) で表されるピラゾロン誘導体を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。尚、得られた前記一般式 (X I I) で表されるピラゾロン誘導体は常法に従いその塩に変換した後、工程Cにおいて使用することもできる。

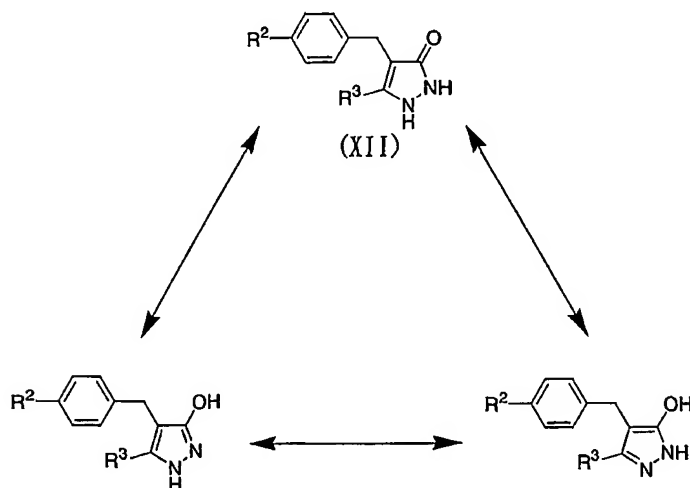
工程C

(1) 前記一般式 (X I I) で表されるピラゾロン誘導体において R^3 が低級アルキル基である場合、相当する前記一般式 (X I I) で表されるピラゾロン誘導体をアセトブローモ- α -D-グルコースを用いて、不活性溶媒中、炭酸銀などの塩基の存在下に配糖化させ、必要に応じて前記一般式 (X I I I) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に N -アルキル化させることにより相当する前記一般式 (X I V) で表される化合物を製造することができる。配糖化反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。 N -アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還

流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

- (2) 前記一般式 (X I I) で表されるピラゾロン誘導体において R^3 がハロ低級アルキル基である場合、相当する前記一般式 (X I I) で表されるピラゾロン誘導体をアセトブロモ- α -D-グルコースを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させ、必要に応じて前記一般式 (X I I I) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に *N*-アルキル化させることにより相当する前記一般式 (X I V) で表される化合物を製造することができる。配糖化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフランなどを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。*N*-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、
- 15 反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

尚、出発原料である前記一般式 (X I I) で表される化合物には、以下に示す3種類の互変異性体が存在し、反応条件の相違により状態が変化する。



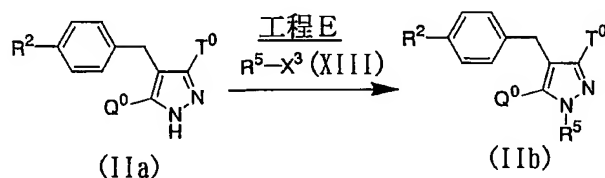
(式中の R^2 および R^3 は前記と同じ意味をもつ)

また、得られた前記一般式(XIV)で表される化合物は常法に従いその塩に変換した後、工程Dにおいて使用することもできる。

工程D

- 5 前記一般式(XIV)で表される化合物をアルカリ加水分解させることにより、前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げるこ
10 となし、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムエトキシドなどを挙げる事ができる。反応温度は通常0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～6時間である。

- 前記製造方法において出発物質として用いられる前記一般式(II)で表される化合物の内、置換基 R^0 が低級アルキル基である化合物は、以下の方法に従
15 い製造することもできる。



(式中の R^2 、 R^5 、 Q^0 、 T^0 および X^3 は前記と同じ意味をもつ)

工程E

- 20 前記一般式(IIa)で表される化合物を前記一般式(XIII)で表されるN-アルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基の存在下、必要に応じ触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にN-アルキル化させることにより、前記一般式(IIb)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、N, N-ジメ

チルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

- 5 前記製造方法において得られる本発明の前記一般式（I）で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

- 本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。この
- 10 ような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ペンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、アジピン酸、オレイン酸、ステアリン酸等の有機
- 15 酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

本発明の前記一般式（I）で表されるプロドラッグには、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

- 本発明の前記一般式（I）で表される化合物のうち、グルコピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。
- 20

- 本発明の前記一般式（I）で表されるプロドラッグは、生体内で活性本体である前記一般式（II）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体に変換され、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を発揮することができる。一方、WAY-123783はヒトSGLT2活性阻害作用が極めて弱く、ヒトSGLT2活性阻害薬として満足な効果は期待できるものではない。また、本発明の前記一般式（I）で表されるプロドラッグは、経口吸収性が改善されて
- 25

- おり、当該プロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物は、経口投与製剤としても高い有用性を有する。それ故、本発明のプロドラッグは、糖尿病、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬として極めて有用である。

- また、本発明の化合物は、SGLT2活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせ使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせ使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、10 ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース15 -6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール (D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、20 アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物 (advanced glycation endproducts) 生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ (N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase) 阻害薬、インスリン様成長因子-25 I、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー

- 1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル (bimocromol)、スロデキシド (sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA: コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

- 本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

- 本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用するSGLT2活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、

具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、
5 イサグリタゾン (isagliitazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α アゴニスト、
10 W-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α/γ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、
15 及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特
には糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢
25 進し血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25,637、カミグリボース、MD

L-73, 945等の α -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の α -アミラーゼ阻害薬等が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリプリド(グリペンクラミド)、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、また膵臓 β 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

インスリン製剤としては、ヒトインスリン、ヒトインスリン類縁体、動物由来のインスリンが挙げられる。インスリン製剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、

TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリ
ペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、
ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、T
SL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファタ
5 ーゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-1
77496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-
4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトース-ビスホスファタ
ーゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ビルビン酸デヒドロゲ
ナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬とし
10 ては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体と
しては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げ
られ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY
-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニ
ストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコー
15 ス-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵
素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特には糖尿病、糖尿
病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代
謝異常の処置に更に好ましい。

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタ
20 ット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-552
2、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、
ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット
(risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナル
レスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、
25 イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-54
67、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、J
TT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられ
る。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持

続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

5 終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

10 プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

15 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- κ B阻害薬としては、デクスリボタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- α -リンクト-アシド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、20 レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

25 ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-8310

1、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestolone)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-2102

- 85、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696等が挙げられる。 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。
- 10 アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症
- 25 の処置に更に好ましい。
- 甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシニンナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害

薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等
5 101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害
10 薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に
15 は高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT_{2C}-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナ
20 リン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホル
25 モン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出

ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)-ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシン、メシル酸ブロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、

- PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、糖代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。
- 5 リセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。
- 10 アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプ
- 15 リル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、レンチアプリル、等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

- 中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW
- 20 -660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

- アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、
- 25 メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容

体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- α 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、

ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバン
10 トロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビスプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニブラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセブトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレ
15 ナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、
20 イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿
25 アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

例えば、SGLT2 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿

- 病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド 1、グルカゴン様ペプチド 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド 1、グルカゴン様ペプチド 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン製剤からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラ

- ーゼ阻害薬、グルコースー6ーホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Dーカイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチドー1、グルカゴン様ペプチドー1類縁体、グルカゴン様ペプチドー1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ ーアミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、Nーアセチル化ー α ーリントーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子ーI、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5ーヒドロキシー1ーメチルヒダントイン、EGBー761、ピモクロモル、スロデキシド、Yー128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト
- 15 および利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。
- また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼー1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコースー6ーホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、Dーカイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチドー1、グルカゴン様ペプチドー1類縁体、グルカゴン様ペプチドー1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 ーアドレナリン受容体アゴニストお
- 20
- 25

よび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

- 5 本発明の医薬品組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

- 10 これらの医薬品組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

- 15 本発明の医薬品組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01~300mgの範囲で、一回または
20 数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

実施例

- 25 本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

参考例 1

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-*H*-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコール (0.34 g) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.28 mL) およびメタンスルホンクロリド (0.16 mL) を加え、室温にて30分間攪拌し、不溶物をろ去した。得られたメタンスルホン酸4-イソプロポキシベンジルのテトラヒドロフラン溶液を水素化ナトリウム (60%, 81 mg) およびアセト酢酸メチル (0.20 mL) の1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) 懸濁液に加え、80℃にて一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をトルエン (5 mL) に溶解し、無水ヒドラジン (0.19 mL) を加え、80℃にて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) にて精製することにより1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-*H*-ピラゾール-3-オン (95 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.22 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.99 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.40-4.60 (1H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

20

参考例 2

1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-プロピルフェニル)メチル]-3-*H*-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-プロピルベンジルアルコールを用いて、参考例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

0.75-0.95 (3H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 3.32 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m)

参考例 3

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソブチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

- 5 4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-イソブチルベンジルアルコールを用いて、参考例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.83 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.70-1.85 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.30-2.45 (2H, m), 3.50 (2H, s), 6.90-7.10 (4H, m)

10

参考例 4

1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-プロポキシフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オン

- 15 4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-プロポキシベンジルアルコールを用いて、参考例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.95 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.60-1.75 (2H, m), 1.98 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.75-3.90 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

20 参考例 5

4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-エトキシベンジルアルコールを用いて、参考例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.20-1.35 (3H, m), 1.98 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.85-4.05 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

参考例 6

1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-トリフルオロメチルベンジルアルコールを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

2.02 (3H, s), 3.64 (2H, s), 7.30-7.45 (2H, m), 7.55-7.70 (2H, m)

参考例 7

10 4-[(4-tert-ブチルフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-tert-ブチルベンジルアルコールを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

15 1.24 (9H, s), 2.01 (3H, s), 3.49 (2H, s), 7.00-7.15 (2H, m), 7.15-7.30 (2H, m)

参考例 8

20 4-[(4-ブトキシフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-ブトキシベンジルアルコールを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

25 0.91 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.30-1.50 (2H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.98 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

参考例 9

1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-

3 H-ピラゾール-3-オン

4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-(メチルチオ)ベンジルアルコールを用いて、参考例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

5 1.99 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.50 (2H, s), 7.05-7.20 (4H, m)

参考例10

5-エチル-1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3 H-ピラゾール-3-オン

10 4-イソプロポキシベンジルアルコールの代わりに4-(メチルチオ)ベンジルアルコール、アセト酢酸メチルの代わりに3-ケト吉草酸メチルを用いて、参考例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.02 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.39 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.42 (3H, s), 3.51 (2H, s),
15 7.05-7.20 (4H, m)

参考例11

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-5-メチル-3 H-ピラゾール-3-オン

20 水素化ナトリウム (60%, 40mg) の1, 2-ジメトキシエタン (1 mL) 懸濁液にアセト酢酸メチル (0.11 mL)、4-イソプロピルベンジルクロリド (0.17 g) 及び触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、80℃にて一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
25 乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をトルエン (1 mL) に溶解し、無水ヒドラジン (0.094 mL) を加え、80℃にて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) にて精製することにより1, 2-ジヒドロ-4-[(4-

ーイソプロピルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オ
ン (0.12 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.16 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.01 (3H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 3.49 (2H, s),
5 6.95-7.20 (4H, m)

参考例 1 2

4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H
- ピラゾール - 3 - オン

10 4 - イソプロピルベンジルクロリドの代わりに 4 - エチルベンジルクロリド
を用いて、参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.13 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.49 (2H, s),
15 7.00-7.15 (4H, m)

実施例 1 3

1, 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 3 H
- ピラゾール - 3 - オン

20 4 - イソプロピルベンジルクロリドの代わりに 4 - メチルベンジルブロミド
を用いて、参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.98 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.48 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m)

参考例 1 4

25 4 - ベンジル - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - トリフルオロメチル - 3 H - ピラゾ
ール - 3 - オン

アセト酢酸メチルの代わりにトリフルオロアセト酢酸エチル、4 - イソプロ
ピルベンジルクロリドの代わりにベンジルブロミドを用いて、参考例 1 1 と同

様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

3.73 (2H, s), 7.05-7.35 (5H, m), 12.50-13.10 (1H, brs)

5 参考例 15

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-*H*-ピラゾール-3-オン

4-イソプロピルベンジルクロリドの代わりに4-メトキシベンジルブロミドを用いて、参考例 11と同様の方法で標記化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.99 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 8.70-11.70 (2H, br)

参考例 16

15 4-ベンジル-1, 2-ジヒドロ-5-メチル-3-*H*-ピラゾール-3-オン

4-イソプロピルベンジルクロリドの代わりにベンジルブロミドを用いて、参考例 11と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

2.00 (3H, s), 3.54 (2H, s), 7.05-7.30 (5H, s)

20

参考例 17

4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1-*H*-ピラゾール

25 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-*H*-ピラゾール-3-オン (46 mg)、アセトブロモ- α -D-グルコース (99 mg) 及び4 Aモレキュラシーブスのテトラヒドロフラン (3 mL) 懸濁液に炭酸銀 (66 mg) を加え、反応容器を遮光し65℃にて一晩攪

5 拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：テトラヒドロフラン）にて精製した。さらにシリカゲル分取用薄相クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝2／1）にて精製することにより4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-
 (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール(42mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.25-1.35 (6H, m), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s),
 2.10 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.3,
 10 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 4.40-4.55 (1H, m), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

参考例 18

5-メチル-4-[(4-プロピルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-
 15 -テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-プロピルフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オンを用
 20 いて、参考例 17 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

0.91 (3H, t, J=7.3Hz), 1.50-1.65 (2H, m), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03
 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.55 (1H, d, J=15.8Hz),
 3.63 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz),
 25 4.30 (1H, dd, J=3.9, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m),
 7.00-7.20 (4H, m)

参考例 19

4- [(4-イソブチルフェニル) メチル] - 5-メチル- 3- (2, 3, 4, 6-テトラ- O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾール

- 1, 2-ジヒドロ- 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル- 3 H-ピラゾール- 3-オンの代わりに 1, 2-ジヒドロ- 4- [(4-イソブチルフェニル) メチル] - 5-メチル- 3 H-ピラゾール- 3-オンを用いて、参考例 17 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 0.87 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.70-1.85 (1H, m), 1.87 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.40 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.56 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.95-7.10 (4H, m)

15 参考例 20

5-メチル- 4- [(4-プロポキシフェニル) メチル] - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ- O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾール

- 1, 2-ジヒドロ- 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル- 3 H-ピラゾール- 3-オンの代わりに 1, 2-ジヒドロ- 5-メチル- 4- [(4-プロポキシフェニル) メチル] - 3 H-ピラゾール- 3-オンを用いて、参考例 17 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70-1.85 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.53 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 3.80-3.95 (3H, m), 4.14 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

参考例 2 1

4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-
 5 テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.38 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.53 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 3.98 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4$), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m),
 15 6.95-7.10 (2H, m)

参考例 2 2

5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-1
 20 H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-5-メチル-4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.85 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.65 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J=2.4, 12.4\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.40 (3H,

m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m)

参考例 2 3

4 - [(4-*tert*-ブチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3H-ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - [(4-*tert*-ブチルフェニル) メチル] - 1, 2-ジヒドロ-5 - メチル - 3H-ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.27 (9H, s), 1.84 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.56 (1H, d, J=15.8Hz), 3.64 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

参考例 2 4

4 - [(4-ブトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3H-ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - [(4-ブトキシフェニル) メチル] - 1, 2-ジヒドロ-5 - メチル - 3H-ピラゾール - 3 - オンを用いて、参考例 1 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

0.96 (3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.52 (1H, d, J=15.8Hz), 3.59 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.5Hz), 4.13 (1H,

dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.30 (3H, m),
5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

参考例 25

5 5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4,
6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラ
ゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メ
チル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-5-メチル
10 -4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オンを
用いて、参考例17と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.44
(3H, s), 3.50-3.65 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J=2.4, 12.4\text{Hz}$),
15 4.31 (1H, dd, $J=4.1, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.30 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m),
7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 8.65-8.85 (1H, brs)

参考例 26

5-エチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4,
20 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラ
ゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メ
チル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに5-エチル-1, 2-ジヒドロ
-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3H-ピラゾール-3-オンを
25 用いて、参考例17と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.13 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H,
s), 2.44 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m),

4.05-4.20 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 8.80-9.20 (1H, brs)

5 参考例 27

4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、参考例17と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 1.85 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.75-2.90 (1H, m), 3.56 (1H, d, J=15.8Hz), 3.63 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 8.70-9.30 (1H, brs)

20 参考例 28

4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オン (2.0 g) のアセトニトリル (100 mL) 溶液にアセトブロモ-α-D-グルコース (3.1 g) および炭酸カリウム (1.1 g) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食

塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製することにより4-〔(4-メチルチオフェニル)メチル〕-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (2.0 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.91 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.73 (2H, s), 3.75-3.90 (1H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 5.15-5.65 (4H, m), 7.00-7.20 (4H, m)

10

参考例 29

4-ベンジル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-〔(4-メチルチオフェニル)メチル〕-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-ベンジル-1, 2-ジヒドロ-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、参考例 28 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.70-3.90 (3H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.10-5.50 (4H, m), 7.10-7.30 (5H, m)

20

参考例 30

4-〔(4-メトキシフェニル)メチル〕-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

25

1, 2-ジヒドロ-4-〔(4-メチルチオフェニル)メチル〕-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-4-〔(4-メトキシフェニル)メチル〕-5-トリフルオロメチル-3H-ピラ

ゾール-3-オンを用いて、参考例28と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.93 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.65-3.75 (2H, m),
 3.77 (3H, s), 3.75-3.90 (1H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 5.10-5.45 (4H, m),
 5 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

参考例31

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-
 テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾ
 10ール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メ
 チル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-4-[(4-
 メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンを用
 いて、参考例17と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s),
 3.45-3.65 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.11 (1H, dd, $J=2.2$,
 12.4Hz), 4.30 (1H, dd, $J=4.0$, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m),
 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

20

参考例32

4-ベンジル-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-
 β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メ
 チル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-ベンジル-1, 2-ジヒド
 25ロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、参考例17と同様の
 方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.59 (1H, d, J=15.8Hz), 3.66 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 7.05-7.30 (5H, m), 8.75-9.55 (1H, brs)

5

参考例 3 3

4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,5-ジメチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)ピラゾール

- 10 4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (18mg)、炭酸カリウム (14mg) およびヨードメタン (4.7mg) のアセトニトリル (2mL) 懸濁液を 75℃ にて一晩攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル分取用薄
- 15 相クロマトグラフィー (展開溶媒: ベンゼン/アセトン=2/1) にて精製することにより 4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,5-ジメチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)ピラゾール (4mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 20 1.90 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.4, 12.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=4.1, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

25 参考例 3 4

1-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチルピラゾール

- 4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ
 -O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチ
 ル-1H-ピラゾール(30mg)、炭酸カリウム(8.0mg)およびヨード
 5 メタン(8.2mg)のテトラヒドロフラン(1mL)懸濁液を75℃にて一
 晩攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残渣
 をシリカゲル分取用薄相クロマトグラフィー(展開溶媒:塩化メチレン/酢酸
 エチル=5/1)にて精製することにより1-メチル-4-[(4-メチルチオ
 フェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-
 -グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチルピラゾール(13mg)
 10 を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.44 (3H, s),
 3.65-3.95 (6H, m), 4.14 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=4.3,
 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m)

15

参考例 3 5

1-エチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2,3,4,
 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフ
 ルオロメチルピラゾール

- 20 ヨードメタンの代わりにヨードエタンを用いて、参考例 3 4と同様の方法で
 標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 1.40 (3H, t, J=7.2Hz), 1.90 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H,
 s), 2.44 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (3H, m), 4.27
 25 (1H, dd, J=4.5, 12.4Hz), 5.10-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10
 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m)

参考例 3 6

4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-1-プロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチルピラゾール

ヨードメタンの代わりに1-ヨードプロパンを用いて、参考例34と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

0.92 (3H, t, J=7.4Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.12 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.27 (1H, dd, J=4.5, 12.4Hz), 5.10-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m)

参考例37

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール

4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (61mg) のエタノール (3mL) 溶液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.53mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水, 溶出溶媒: メタノール) により精製して3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール (39mg) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.26 (6H, d, J=5.9Hz), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

参考例 3 8

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - [(4-プロピルフェニル) メチル] - 1 H-ピラゾール

- 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールの代わりに 5 - メチル - 4 - [(4-プロピルフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

10 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

0.91 (3H, t, J=7.5Hz), 1.50-1.65 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, d, J=11.9Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

15 参考例 3 9

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソブチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H-ピラゾール

- 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールの代わりに 4 - [(4-イソブチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 0.87 (6H, d, J=6.6Hz), 1.70-1.90 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.41 (2H, d, J=7.1Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m)

参考例 40

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-メチル- 4- [(4-プロポキシ
シフェニル) メチル] - 1 H-ピラゾール

- 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル- 3- (2, 3,
5 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-
ピラゾールの代わりに 5-メチル- 4- [(4-プロポキシフェニル) メチル]
- 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル
オキシ) - 1 H-ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物
を合成した。

10 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.02 (3H, t, J=7.4Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m),
3.60-3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (3H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H,
m), 7.05-7.15 (2H, m)

15 参考例 41

4- [(4-エトキシフェニル) メチル] - 3- (β-D-グルコピラノシルオ
キシ) - 5-メチル- 1 H-ピラゾール

- 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル- 3- (2, 3,
4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-
20 ピラゾールの代わりに 4- [(4-エトキシフェニル) メチル] - 5-メチル-
3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオ
キシ) - 1 H-ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を
合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 25 1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m),
3.80-3.90 (1H, m), 3.97 (2H, q, J=7.0Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H,
m), 7.05-7.15 (2H, m)

参考例 4 2

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-メチル- 4- [(4-トリフル
オロメチルフェニル) メチル] - 1 H-ピラゾール

- 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル- 3- (2, 3,
5 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-
ピラゾールの代わりに 5-メチル- 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセ
チル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4- [(4-トリフルオロメチルフ
ェニル) メチル] - 1 H-ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標
記化合物を合成した。

- 10 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.08 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.0, 11.9Hz), 3.75-3.90
(3H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.45-7.60 (2H, m)

参考例 4 3

- 15 4- [(4-tert-ブチルフェニル) メチル] - 3- (β-D-グルコピラ
ノシルオキシ) - 5-メチル- 1 H-ピラゾール

- 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル- 3- (2, 3,
4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-
ピラゾールの代わりに 4- [(4-tert-ブチルフェニル) メチル] - 5-
20 メチル- 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラ
ノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記
化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.28 (9H, s), 2.06 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.10
25 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

参考例 4 4

4- [(4-ブトキシフェニル) メチル] - 3- (β-D-グルコピラノシルオ

キシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - ブトキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm:

0.97 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.40-1.55 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 2.05 (3H, s),
 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.91 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

参考例 45

3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm:

2.06 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

25

参考例 46

5 - エチル - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに5-エチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて、参考例37と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.06 (3H, t, J=7.6Hz), 2.42 (3H, s), 2.47 (2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

参考例47

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール

4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて、参考例37と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 2.05 (3H, s), 2.75-2.90 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

参考例48

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3,

- 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-
 ピラゾールの代わりに4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2,
 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5
 -トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾールを用いて、参考例37と同様の方法
 5 で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

2.42 (3H, s), 3.25-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=4.9, 12.0\text{Hz}$), 3.75-3.90
 (3H, m), 4.90-5.10 (1H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

10 参考例49

4-ベンジル-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロ
 メチル-1*H*-ピラゾール

- 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3,
 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-
 15 ピラゾールの代わりに4-ベンジル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ア
 セチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1*H*-
 ピラゾールを用いて、参考例37と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, $J=5.3, 12.0\text{Hz}$), 3.80-3.95 (3H, m), 4.97
 20 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.05-7.25 (5H, m)

参考例50

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メトキシフェニル)メ
 チル]-5-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール

- 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3,
 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-
 25 ピラゾールの代わりに4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(2, 3,
 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-ト

リフルオロメチル-1 H-ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, d, $J=5.4, 12.1\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.75-3.90 (3H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

参考例 51

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1 H-ピラゾール

4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1 H-ピラゾールの代わりに4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1 H-ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

2.04 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

20 参考例 52

4-ベンジル-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-1 H-ピラゾール

4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1 H-ピラゾールの代わりに4-ベンジル-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1 H-ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m),
7.05-7.25 (5H, m)

参考例 5 3

- 5 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-メトキシフェニル) メチル] - 1, 5-ジメチルピラゾール
- 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル-3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールの代わりに4 - [(4-メトキシフェニル) メチル] - 1, 5-ジメチル-3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 2.06 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.70 (6H, m), 3.73 (3H, s), 3.75-3.90
15 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

参考例 5 4

- 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1-メチル-4 - [(4-メチルチオフェニル) メチル] - 5-トリフルオロメチルピラゾール
- 20 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル-3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールの代わりに1-メチル-4 - [(4-メチルチオフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-トリフルオロメチルピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=4.7, 12.0Hz), 3.75-3.90
(6H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

参考例 5 5

1-エチル-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチルピラゾール

- 5 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに1-エチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチルピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の
- 10 方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.38 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

15

参考例 5 6

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-1-プロピル-5-トリフルオロメチルピラゾール

- 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-1-プロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチルピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の
- 20 方法で標記化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.90 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.75-1.90 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=4.9, 12.0\text{Hz}$), 3.75-3.90 (3H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

参考例 5 7

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 1 H-ピラゾール

- 5 1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H-ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1, 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 3 H-ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 1 7 と同様の方法で 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールを合成した。ついで 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールの代わりに 5 - メチル - 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールを用いて、参考例 3 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.04 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m)

20 参考例 5 8

4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H-ピラゾール

- 1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 H-ピラゾール - 3 - オンの代わりに 4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 H-ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 1 7 と同様の方法で 4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールを合成した。ついで 4 - [(4 - イソプロポキシ

フェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - エチルフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.18 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.57 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.95-7.20 (4H, m)

10 参考例 59

3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メチルチオフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンの代わりに 1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 5 - トリフルオロメチル - 3 H - ピラゾール - 3 - オンを用いて参考例 28 と同様の方法で 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール合成した。

ついで 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾールを用いて、参考例 37 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

2.25 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 6.90-7.15 (4H, m)

参考例 60

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

- 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-エチルフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例28と同様の方法で4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール合成した。
- 10 ついで4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを用いて、参考例37と同様の方法
- 15 で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.18 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.50-2.60 (2H, m), 3.15-3.40 (4H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m)

20 参考例 61

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

- 1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例28と同様の方法で4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール
- 25

ルを合成した。ついで4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを用いて、参考例37と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.15-3.40 (4H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

10

参考例62

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

1, 2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例28と同様の方法で4-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを合成した。ついで4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを用いて、参考例37と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

3.20-3.40 (4H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 7.10-7.25 (4H, m)

参考例 6 3

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 - プロピルピラゾール

- 5 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 *H*-ピラゾール (50 mg) 及び炭酸セシウム (0.20 g) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) 懸濁液に、50℃にて1-ヨードプロパン (0.036 mL) を加え一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、ODS固層抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水, 溶出溶媒: メタノール)
- 10 により精製した。得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=8/1) により精製して3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 - プロピルピラゾール (28 mg) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 15 0.87 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (6H, d, J=6.0Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.95 (3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

参考例 6 4

- 20 1 - エチル - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール

1-ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 25 1.26 (6H, d, J=6.0Hz), 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 2.08 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.96 (2H, q, J=7.2Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

参考例 6 5

1-エチル-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチルピラゾール

- 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾールの代わりに3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール、1-ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 10 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.07 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (6H, m),
3.82 (1H, dd, $J=2.0, 12.0\text{Hz}$), 3.90-4.05 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m),
6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

参考例 6 6

- 15 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1-プロピルピラゾール

- 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾールの代わりに3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾールを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 0.87 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.35-3.45 (4H, m),
3.60-3.75 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.75-3.85 (1H, m), 3.85-3.95 (2H, m),
25 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

参考例 6 7

1-エチル-4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-3-(β -D-グルコ

ピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-1H-ピラゾールの代わりに4 - [(4-エトキシフェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル-1H-ピラゾール、1-ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用いて、
 5 参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.28 (3H, t, J=7.4Hz), 1.34 (3H, t, J=7.2Hz), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.90-4.00 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)
 10

参考例 6 8

4 - [(4-エトキシフェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル-1-プロピルピラゾール

15 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-1H-ピラゾールの代わりに4 - [(4-エトキシフェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル-1H-ピラゾールを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

0.87 (3H, t, J=7.6Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, dd, J=2.1, 12.1Hz), 3.85-4.05 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)
 25

参考例 6 9

1-エチル-4 - [(4-エチルフェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾール

3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H-ピラゾールの代わりに 4 - [(4-エチルフェニル) メチル] - 3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H-ピラゾール、1-ヨードプロパンの代わりにヨードエタンを用いて、

5 参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.17 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.56 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

10

参考例 7 0

4 - [(4-エチルフェニル) メチル] - 3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1-プロピルピラゾール

3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H-ピラゾールの代わりに 4 - [(4-エチルフェニル) メチル] - 3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H-ピラゾールを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

20 0.87 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.65-1.80 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.56 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.95 (6H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

参考例 7 1

25 1-ブチル - 3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール

1-ヨードプロパンの代わりに 1-ブロモブタンを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.92 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.20-1.40 (8H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 2.07 (3H, s),
 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, dd, $J=2.1, 12.0\text{Hz}$), 3.91
 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.45-4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m),
 5 7.00-7.10 (2H, m)

参考例 7 2

3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル)メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール

10 1 - ヨードプロパンの代わりに 2 - ブロモプロパンを用いて、参考例 6 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.26 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 2.08 (3H, s), 3.15-3.45 (4H, m),
 3.55-3.75 (3H, m), 3.78 (1H, dd, $J=2.3, 12.0\text{Hz}$), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45-
 15 4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

参考例 7 3

4 - [(4-エチルチオフェニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3H - ピラゾール - 3 - オン

20 4 - エチルチオベンジルアルコール (8.3 g) 及びトリエチルアミン (6.9 mL) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に、メタンスルホンクロリド (3.8 mL) を 0°C で加え 1 時間攪拌し、不溶物をろ去した。得られたメタンスルホン酸 4 - エチルチオベンジルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム (60%, 2.2 g) 及びアセト酢酸メチル (5.3 mL) の 1, 2 - ジメトキシエタン (200 mL) 懸濁液に加え、 80°C で一晩攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン (150 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 (7.

2 mL) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、さらに1時間攪拌した。析出物をろ取後、水及びヘキサンで洗浄し、4-[(4-エチルチオフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(1.5 g)を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.19 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 2.90 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.51 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m)

参考例74

10 4-[(4-エチルチオフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

4-[(4-エチルチオフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(1.6 g)及びアセトブROMO- α -D-グルコース(2.9 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)懸濁液に、炭酸銀(2.1 g)を加え、反応容器を遮光し60℃で一晩攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:テトラヒドロフラン)で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/3)で精製し、4-[(4-エチルチオフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール(1.4 g)を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.28 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.89 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.56 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J=2.3, 12.6\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=3.9, 12.6\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 8.79 (1H, brs)

参考例 7 5

4-[(4-エチルチオフェニル)メチル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-1H-ピラゾール

4-[(4-エチルチオフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 5-6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (1.3 g) のメタノール (10 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.13 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=5/1) で精製し、4-[(4-エチルチオフェニル)メチル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-1H-ピラゾール (0.87 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.24 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.88 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m)

参考例 7 6

1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチルピラゾール
3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール (1.3 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に *N*-(ベンジルオキシカルボニルオキシ) スクシンイミド (1.6 g) を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製し、1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチルピラゾール (1.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.27 (6H, d, J=6.3Hz), 2.35 (3H, s), 3.45-3.70 (6H, m), 3.76 (1H, dd, J=4.5, 12.0Hz), 3.85 (1H, dd, J=2.8, 12.0Hz), 4.40-4.50 (1H, m), 5.30-5.40 (2H, m), 5.48 (1H, d, J=8.0Hz), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

5

参考例 77

1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール

- 10 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール (0.20 g) の 2, 4, 6 - トリメチルピリジン (4 mL) 溶液にクロロギ酸エチル (0.092 mL) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に水及びクエン酸一水和物を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、
- 15 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) で精製し、1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール (0.17 g) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.19 (3H, t, J=7.1Hz), 1.26 (6H, d, J=6.0Hz), 2.36 (3H, s), 3.30-3.50 (3H, m), 3.50-3.75 (3H, m), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 4.25-4.35 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.35-5.45 (2H, m), 5.45-5.60 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.30-7.55 (5H, m)

25

参考例 78

1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ)

シ) -5-メチルピラゾール

クロロギ酸エチルの代わりにクロロギ酸メチルを用いて、参考例77と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 1.30 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.43 (3H, s), 3.45-3.70 (6H, m), 3.78 (3H, s), 4.39 (1H, dd, $J=2.2, 11.8\text{Hz}$), 4.40-4.55 (2H, m), 5.38 (2H, s), 5.40-5.50 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m)

実施例1

- 10 3-(6- O -エトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール

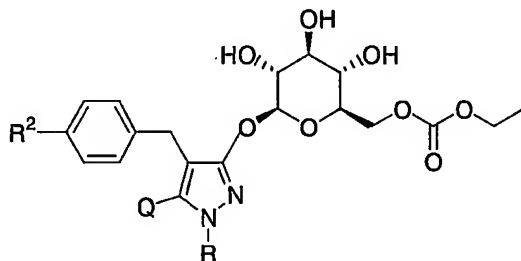
- 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール (0.10 g) の
 15 2, 4, 6-トリメチルピリジン (1 mL) 溶液にクロロギ酸エチル (0.072 g) を加え、室温にて一晚攪拌した。反応混合物にクエン酸一水和物 (3.3 g) 及び水を加え、ODS固層抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製した後、再結晶 (再結晶溶媒:
 20 酢酸エチル/ヘキサン=1/3) を行い3-(6- O -エトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール (0.084 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 1.23 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.26 (6H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.21 (1H, dd, $J=5.4, 11.6\text{Hz}$), 4.34 (1H, dd, $J=1.7, 11.6\text{Hz}$), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

実施例 2 ～ 14

実施例 1 と同様の方法で対応する原料化合物より表 1 の化合物を合成した。



5 [表 1]

実施例	R	R ²	Q
2	メチル基	メトキシ基	メチル基
3	メチル基	メチルチオ基	トリフルオロメチル基
4	エチル基	メチルチオ基	トリフルオロメチル基
5	プロピル基	メチルチオ基	トリフルオロメチル基
6	プロピル基	イソプロポキシ基	メチル基
7	エチル基	イソプロポキシ基	メチル基
8	エチル基	メトキシ基	メチル基
9	プロピル基	メトキシ基	メチル基
10	エチル基	エトキシ基	メチル基
11	プロピル基	エトキシ基	メチル基
12	エチル基	エチル基	メチル基
13	プロピル基	エチル基	メチル基
14	ブチル基	イソプロポキシ基	メチル基

実施例 15

4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-3-(6-オ-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル

ピラゾール

クロロギ酸エチルの代わりにクロロギ酸メチルを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

- 5 1.26 (6H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.22 (1H, dd, $J=5.2, 11.7\text{Hz}$), 4.35 (1H, dd, $J=2.1, 11.7\text{Hz}$), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

10 実施例 16

3-(6-O-イソブチルオキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール

- 15 クロロギ酸エチルの代わりにクロロギ酸イソブチルを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

- 0.90 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.26 (6H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 1.80-2.00 (1H, m), 2.07 (3H, s), 3.25-3.50 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.21 (1H, dd, $J=5.2, 11.5\text{Hz}$), 4.36 (1H, dd, $J=1.8, 11.5\text{Hz}$),
20 4.35-4.45 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m).

実施例 17

- 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-3-(6-O-プロピオニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)ピラゾール

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール (0.10 g) の

2, 4, 6-トリメチルピリジン (1 mL) 溶液に 0℃ でプロピオニルクロリド (0.072 g) を加え、5 時間攪拌した。反応混合物にクエン酸一水和物 (3.3 g) 及び水を加え、ODS 固層抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出
5 溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製し、4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチル-3-(6-O-
プロピオニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)ピラゾール (0.074 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

10 1.05 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26 (6H, d, J=5.9Hz), 1.30-1.40 (6H, m), 2.07 (3H, s), 2.27 (2H, q, J=7.5Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.18 (1H, dd, J=5.6, 11.8Hz), 4.30 (1H, dd, J=2.2, 11.8Hz), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

15

実施例 18

3-(6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール
プロピオニルクロリドの代わりにアセチルクロリドを用いて実施例 17 と同

20 様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.26 (6H, d, J=6.4Hz), 1.30-1.40 (6H, m), 1.98 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.16 (1H, dd, J=5.6, 11.8Hz), 4.29 (1H, dd, J=2.0, 11.8Hz), 4.35-4.55 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-7.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

25

実施例 19

3-(6-O-ブチリル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イ

ソプロポキシフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチルピラゾール
 プロピオニルクロリドの代わりにブチリルクロリドを用いて実施例 17 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

- 5 0.88 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.26 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.15-2.30 (2H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.17 (1H, dd, $J=5.7, 11.9\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=2.0, 11.9\text{Hz}$), 4.30-4.55 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

10

実施例 20

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 3 - (6 - O - ピバロイル - β - D - グルコピラノシルオキシ) ピラゾール

- 15 プロピオニルクロリドの代わりにピバロイルクロリドを用いて実施例 17 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

- 1.10 (9H, s), 1.26 (6H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 2.06 (3H, s), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.16 (1H, dd, $J=5.8, 11.7\text{Hz}$), 4.30
 20 (1H, dd, $J=2.0, 11.7\text{Hz}$), 4.30-4.55 (2H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

実施例 21

- 1 - エトキシカルボニル - 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール

4 - [(4 - エチルチオフェニル) メチル] - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (0.03 g) の 2, 4, 6 - ト

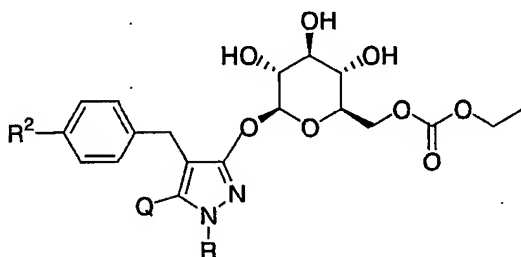
リメチルピリジン (0.5 mL) 溶液にクロロギ酸エチル (0.021 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) で精製し、1-エトキシカルボニル-3-(6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-エチルチオフェニル)メチル]-5-メチルピラゾール (0.023 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.15-1.30 (6H, m), 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.37 (3H, s), 2.87 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.35-3.50 (3H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.29 (1H, dd, $J=5.3, 11.9\text{Hz}$), 4.35-4.50 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 7.10-7.25 (4H, m)

実施例 22~43

15 実施例 21 と同様の方法で対応する原料化合物より表 2 の化合物を合成した。



[表 2]

実施例	R	R ²	Q
2 2	エトキシカルボニル基	イソプロポキシ基	メチル基
2 3	エトキシカルボニル基	プロピル基	メチル基
2 4	エトキシカルボニル基	イソブチル基	メチル基
2 5	エトキシカルボニル基	プロポキシ基	メチル基
2 6	エトキシカルボニル基	エトキシ基	メチル基
2 7	エトキシカルボニル基	トリフルオロメチル基	メチル基
2 8	エトキシカルボニル基	<i>tert</i> -ブチル基	メチル基
2 9	エトキシカルボニル基	ブトキシ基	メチル基
3 0	エトキシカルボニル基	メチルチオ基	メチル基
3 1	エトキシカルボニル基	メチルチオ基	エチル基
3 2	エトキシカルボニル基	イソプロピル基	メチル基
3 3	エトキシカルボニル基	メチルチオ基	トリフルオロメチル基
3 4	エトキシカルボニル基	水素原子	トリフルオロメチル基
3 5	エトキシカルボニル基	メトキシ基	トリフルオロメチル基
3 6	エトキシカルボニル基	メトキシ基	メチル基
3 7	エトキシカルボニル基	水素原子	メチル基
3 8	エトキシカルボニル基	メチル基	メチル基
3 9	エトキシカルボニル基	エチル基	メチル基
4 0	エトキシカルボニル基	メチル基	トリフルオロメチル基
4 1	エトキシカルボニル基	エチル基	トリフルオロメチル基
4 2	エトキシカルボニル基	イソプロピル基	トリフルオロメチル基
4 3	エトキシカルボニル基	塩素原子	トリフルオロメチル基

実施例 4 4

3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1

ー（エトキシカルボニルオキシメチル）－４－〔（４－メチルチオフェニル）メチル〕－５－メチルピラゾール

- 3－（β-D-グルコピラノシルオキシ）－５－メチル－４－〔（４－メチルチオフェニル）メチル〕－１H-ピラゾール（0.11g）の水（0.5mL）
 5 及びエタノール（0.1mL）溶液に、ホルムアルデヒド（37%水溶液、0.068mL）を加え、40℃で3日間攪拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン及び無水硫酸マグネシウムを加え、不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣を2, 4, 6-トリメチルピリジン（1mL）に溶解し、クロロギ酸エチル（0.099g）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にク
 10 エン酸一水和物（4g）及び水を加え、ODS固層抽出法（洗浄溶媒：10%クエン酸、蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝15／1）で精製し、3－（6-O-エトキシカルボニル－β-D-グルコピラノシルオキシ）－１－（エトキシカルボニルオキシメチル）－４－〔（４－メチルチオフェニル）メチル〕－５－メチルピラゾール（0.058g）を得た。
 15

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.23 (3H, t, J=7.1Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 2.18 (3H, s), 2.42 (3H, s),
 3.30-3.45 (3H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.63 (1H, d, J=16.0Hz), 3.70 (1H, d, J=16.0Hz), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 4.18 (2H, q, J=7.1Hz), 4.28 (1H, dd,
 20 J=4.8, 11.7Hz), 4.39 (1H, dd, J=2.0, 11.7Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 5.80-5.95 (2H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

実施例 45

- 1-アセチル－４－〔（４－エチルチオフェニル）メチル〕－３－（β-D-グルコピラノシルオキシ）－５－メチルピラゾール
 25

４－〔（４－エチルチオフェニル）メチル〕－３－（β-D-グルコピラノシルオキシ）－５－メチル－１H-ピラゾール（0.41g）のテトラヒドロフラン（10mL）溶液に、酢酸（0.11mL）及び無水酢酸（0.18mL）

を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えた。析出した結晶をろ取し、1-アセチル-4-[(4-エチルチオフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチルピラゾール(0.36g)を得た。

5 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.24 (3H, t, J=7.3Hz), 2.43 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.89 (2H, q, J=7.3Hz), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m)

10 実施例 46

1-アセチル-3-(6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-エチルチオフェニル)メチル]-5-メチルピラゾール

- 15 1-アセチル-4-[(4-エチルチオフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチルピラゾール(0.03g)の2, 4, 6-トリメチルピリジン(0.5mL)溶液にクロロギ酸エチル(0.012mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液(5mL)を加え、室温で一晩攪拌した。沈殿物を集め、10%クエン酸水溶液及び水で洗浄し、1-アセチル-3-(6-O-エトキシカルボニル-β-D-
- 20 グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-エチルチオフェニル)メチル]-5-メチルピラゾール(0.020g)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 1.24 (3H, t, J=7.4Hz), 2.41 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.88 (2H, q, J=7.4Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.65 (1H, d, J=15.8Hz), 3.72 (1H, d, J=15.8Hz), 4.05-4.15 (2H, m), 4.27 (1H, dd, J=6.3, 11.7Hz), 4.42 (1H, dd, J=2.0, 11.7Hz), 5.40-5.55 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m)
- 25

実施例 4 7

3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール
 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾール (0. 17 g) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に 10 % パラジウムカーボン粉末を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) で精製し、3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (0. 10 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.61 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.27 (1H, dd, $J=4.9, 11.7\text{Hz}$), 4.38 (1H, dd, $J=2.0, 11.7\text{Hz}$), 4.45-4.60 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

実施例 4 8

4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール
 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチルピラゾールの代わりに 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 3 - (6 - O - メトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチルピラゾールを用いて実施例 4 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.26 (6H, d, J=5.9Hz), 2.04 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.61 (1H, d, J=15.9Hz), 3.67 (1H, d, J=15.9Hz), 3.72 (3H, s), 4.28 (1H, dd, J=5.2, 11.7Hz), 4.39 (1H, dd, J=1.8, 11.7Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

5

試験例 1

ヒト SGLT2 活性阻害作用確認試験

1) ヒト SGLT2 発現プラスミドベクターの作製

SUPERSCRIPT Preamplification system (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) を用いて、
10 ヒト腎臓由来の total RNA (Origene) をオリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作製した。上記ヒト腎cDNAライブラリーを鋳型として、配列番号1及び2で示される下記のオリゴヌクレオチド0702F及び0712Rをプライマーに用い、PCR
15 反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片をクローニング用ベクターpCR-Blunt (Invitrogen) にこのキットの標準法に従いライゲーションした。常法により大腸菌HB101株に導入した後、形質転換株をカナマイシン50 µg/mLを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株の1つからプラスミドDNAを抽出精製
20 し、配列番号3及び4で示される下記のオリゴヌクレオチド、0714Fおよび0715Rをプライマーとして用いPCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片を制限酵素XhoI及びHindIIIで消化した後、Wizard Purification System (Promega) により精製した。この精製したDNA断片を融
25 合化蛋白質発現用ベクターpcDNA3.1(-)Myc/His-B (Invitrogen) の対応する制限酵素部位に組み込んだ。常法により大腸菌HB101株に導入した後、形質転換株をアンピシリン100 µg/mLを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株からプラスミドDNAを抽出精製

し、ベクター p cDNA 3. 1 (−) M y c / H i s − B のマルチクローニング部位に挿入された DNA 断片の塩基配列を調べた。We l l s らにより報告されたヒト S G L T 2 (Am. J. P h y s i o l., V o l. 2 6 3, p p. 4 5 9 − 4 6 5 (1 9 9 2)) に対し、このクローンは 1 塩基の置換 (4 3 3 番目のイソロイシンをコードする A T C が G T C に置換) を有していた。この結果 4 3 3 番目の残基のイソロイシンがバリンに置換したクローンを得た。このカルボキシ末端側最終残基のアラニンの次から配列番号 5 で示されるペプチドを融合化したヒト S G L T 2 を発現するプラスミドベクターを K L 2 9 とした。

- 10 配列番号 1 A T G G A G G A G C A C A C A G A G G C
 配列番号 2 G G C A T A G A A G C C C C A G A G G A
 配列番号 3 A A C C T C G A G A T G G A G G A G C A C A C A G A G G C
 配列番号 4 A A C A A G C T T G G C A T A G A A G C C C C A G A G G A
 配列番号 5 K L G P E Q K L I S E E D L N S A V D H H H H H H

15

2) ヒト S G L T 2 一過性発現細胞の調製

ヒト S G L T 2 発現プラスミド K L 2 9 を電気穿孔法により C O S − 7 細胞 (R I K E N C E L L B A N K R C B 0 5 3 9) に導入した。電気穿孔法はジーンパルサー I I (B i o − R a d L a b o r a t o r i e s) を用
 20 い、O P T I − M E M I 培地 (G i b c o − B R L : L I F E T E C H N O L O G I E S) 5 0 0 μ L に対し C O S − 7 細胞 2×10^6 個と K L 2 9 2 0 μ g を含む 0. 4 c m キュベット内で 0. 2 9 0 k V、9 7 5 μ F の条件下行った。遺伝子導入後、細胞を遠心分離により回収し細胞 1 キュベット分に対し 1 m L の O P T I − M E M I 培地を加え懸濁した。この細胞懸濁液を 9 6
 25 ウェルプレート の 1 ウェルあたり 1 2 5 μ L ずつ分注した。3 7 ° C、5 % C O ₂ の条件で一晩培養した後、1 0 % ウシ胎仔血清 (三光純薬)、1 0 0 u n i t s / m L ペニシリン G ナトリウム (G i b c o − B R L : L I F E T E C H N O L O G I E S)、1 0 0 μ g / m L 硫酸ストレプトマイシン (G i b c o − B

RL : LIFE TECHNOLOGIES) を含むDMEM培地 (Gibco-BRL : LIFE TECHNOLOGIES) を1ウェルあたり125 μ Lずつ加えた。翌日まで培養しメチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

5

3) メチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、取り込み用緩衝液 (140 mM塩化ナトリウム、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、5 mMメチル- α -D-グルコピラノシド、10 mM2-〔4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル〕エタンスルホン酸、5 mM

10 トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) で希釈し、阻害活性測定用の検体とした。ヒト SGLT 2 一過性発現 COS-7 細胞の培地を除去し、1 ウェルあたり前処置用緩衝液 (140 mM塩化コリン、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、10 mM2-〔4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル〕エタンスルホン酸、

15 5 mMトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) を200 μ L加え、37℃で10分間静置した。前処置用緩衝液を除去し、再度同一緩衝液を200 μ L加え、37℃で10分間静置した。作製した検体525 μ Lに7 μ Lのメチル- α -D- (U-14C) グルコピラノシド (Ame

20 rsham Pharmacia Biotech) を加え混合し、測定用緩衝液とした。対照群用に試験化合物を含まない測定用緩衝液を調製した。また試験化合物非存在下並びにナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて140 mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を同様に調製した。前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液を1ウェルあたり7

25 5 μ Lずつ加え37℃で2時間静置した。測定用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液 (140 mM塩化コリン、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、10 mMメチル- α -D-グルコピラノシド、10 mM2-〔4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル〕エタンスルホン

酸、5 mM トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4）を 1 ウェルあたり 200 μ L ずつ加えすぐに除去した。この洗浄操作をさらに 2 回行い、0.2 mol/L 水酸化ナトリウムを 1 ウェルあたり 75 μ L ずつ加え細胞を可溶化した。可溶化液をピコプレート（Packard）に移し、

5 150 μ L のマイクロシンチ 40（Packard）を加えマイクロプレートシンチレーションカウンター トップカウント（Packard）にて放射活性を計測した。対照群の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を 100 % とし、取り込み量の 50 % 阻害する濃度（IC₅₀ 値）を濃度－阻害曲線から最小二乗法により算出した。その結果は以下の表 3 の通りである。

10

15

20

25

[表 3]

試験化合物	I C ₅₀ 値 (nM)
参考例 3 7	1 8 1
参考例 3 8	4 4 1
参考例 3 9	3 4 6
参考例 4 0	7 0 2
参考例 4 1	1 8 5
参考例 4 5	8 4
参考例 4 6	5 0 9
参考例 4 7	4 4 1
参考例 4 8	6 7 9
参考例 5 0	4 1 5
参考例 5 1	3 8 3
参考例 5 4	8 3 5
参考例 5 7	2 8 0
参考例 5 8	1 9 0
参考例 6 0	6 3 4
参考例 7 2	3 6 9
WAY-123783	> 1 0 0 0 0 0

試験例 2

経口吸収性確認試験

5 1) 尾静脈内投与による薬物濃度測定用検体の作製

実験動物として一晩絶食したSD系ラット（日本クレア、雄性5週齢、140～170g）を用いた。試験化合物60mgに対し、エタノール1.8mL、ポリエチレングリコール400 7.2mLおよび生理食塩水9mLの割合で加え溶解し、3.3mg/mL溶液を調製した。ラットの体重を測定し、試験

化合物溶液を 3 mL / kg の用量 (10 mg / kg) で無麻酔下尾静脈内投与した。尾静脈内投与は 26 G 注射針および 1 mL シリンジを用いて行った。採血時間は尾静脈内投与後 2、5、10、20、30、60、120 分とした。血液を遠心分離し血漿を血中薬物濃度測定用検体とした。

5

2) 経口投与による薬物濃度測定用検体の作製

実験動物として一晩絶食した SD 系ラット (日本クレア、雄性 5 週齢、140 ~ 170 g) を用いた。試験化合物を活性本体として 1 mg / mL になるように 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁または溶解させた。この条件で均一に懸濁できない場合は試験化合物を活性本体として 100 mg / mL になるようにエタノールで溶解し、99 倍量の 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に加え懸濁液とした。ラットの体重を測定し、上記試験化合物液を 10 mL / kg の用量 (活性本体として 10 mg / kg) で経口投与した。経口投与はラット用ゾンデおよび 2.5 mL シリンジを用いて行った。採血時間は経口投与後 15、30、60、120 および 240 分とした。血液を遠心分離し血漿を血中薬物濃度測定用検体とした。

10

15

3) 薬物濃度の測定

方法 A)

上記 1) および 2) により得られた血漿 0.1 mL に常法に従い適当な内部標準物質を適量添加した後、メタノール 1 mL を加え、除タンパクを行った。遠心分離後、メタノール層を窒素気流下で蒸発乾固した。移動相 300 μ L で希釈し、その 30 μ L を HPLC に注入した。血中薬物濃度は HPLC 法により以下の条件にて測定した。尚、検量線はブランク血漿 0.1 mL に常法に従い適当な内部標準物質および種々の濃度の活性本体に相当する化合物を適宜添加し、上記と同様に操作することにより作成した。

20

25

カラム : Develosil ODS-UG-5 (4.6 \times 250 mm)

移動相：アセトニトリル／10 mMリン酸緩衝液（pH 3.0）＝22：78
（v／v）

カラム温度：50℃

流量：1.0 mL／分

5 測定波長：UV 232 nm

方法B)

上記1) および2) により得られた血漿50 μLに常法に従い適当な内部標準物質を適量添加した後、蒸留水100 μLを加え、ジエチルエーテル1 mL
10 で抽出した。遠心分離後、ジエチルエーテル層を窒素気流下で蒸発乾固した。移動相200 μLで希釈し、その10 μLをLC-MS/MSに注入した。血中薬物濃度はLC-MS/MS法により以下の条件にて測定した。尚、検量線はブランク血漿50 μLに常法に従い適当な内部標準物質および種々の濃度の
15 成した。活性本体に相当する化合物を適宜添加し、上記と同様に操作することにより作

LC

カラム：Symmetry C₈ (2.1×20 mm)

移動相：アセトニトリル／0.1%酢酸水溶液＝65：35（v／v）

20 カラム温度：40℃

流速：0.2 mL／分

MS/MS

イオン化法：ESI (Turbo Ion Spray), 正イオン検出モード

25 イオンスプレー電圧：5000 V

ヒーターガス温度：450℃

コリジョンエネルギー：17.5 V

マルチプライヤー電圧：2300 V

ターボイオンスプレーガス流量：7000mL／分

ネブライザーガス：11BIT

カーテンガス：11BIT

コリジョンガス：4BIT

5

尚、バイオアベイラビリティ（％）は、方法A又は方法Bにより得られた各時間の血中薬物濃度より、Pharsight Corporation社製WinNonlin Standardを用いて、試験化合物の尾静脈内投与および経口投与による血中薬物濃度－時間曲線下面積を求め、下記式に基づ

10 き算出した。その結果は以下の表4の通りである。

バイオアベイラビリティ（％）＝（経口投与での血中薬物濃度－時間曲線下面積／尾静脈内投与での血中薬物濃度－時間曲線下面積）×100

15 [表4]

試験化合物	方法	バイオアベイラビリティ（％）
実施例 1	B	27
実施例 15	B	27
実施例 16	B	32
実施例 47	A	15
実施例 48	A	11
参考例 37	A	0

試験例 3

尿糖排泄促進作用確認試験

実験動物として一晩絶食したSD系ラット（日本SLC、雄性7週齢、20
20 2～221g）を用いた。試験化合物を2mg／mLになるように0.5％カ

- ルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させた。この条件で均一に懸濁できない場合は試験化合物を200mg/mLになるようにエタノールで溶解し、99倍量の0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に加え2mg/mLの懸濁液とした。この懸濁液の一部を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液にて希釈し、0.6、0.2mg/mLの各濃度の懸濁液を調製した。ラットの体重を測定し、試験化合物懸濁液を5mL/kgの用量（1、3、10mg/kg）で経口投与した。対照群用に0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液のみを5mL/kgの用量で経口投与した。経口投与直後に400g/Lグルコース水溶液を5mL/kgの用量（2g/kg）で経口投与した。経口投与はラット用ゾンデおよび2.5mLシリンジを用いて行った。1群あたりの頭数は3頭とした。グルコース投与終了後から代謝ケージにて採尿を行った。採尿時間はグルコース投与後24時間とした。採尿終了後、尿量を記録し、尿中に含まれるグルコース濃度を測定した。グルコース濃度は臨床検査キット：グルコースBテストワコー（和光純薬）にて定量した。尿量、尿中グルコース濃度および体重から24時間での体重200gあたりの尿糖排泄量を求めた。その結果は以下の表5の通りである。

[表5]

試験化合物	用量 (mg/kg)	尿糖排泄量 (mg/24時間/200g体重)
実施例 1	1	1.6
	3	28.3
	10	127.5
実施例 15	1	1.7
	3	36.8
	10	167.3

試験例 4

急性毒性試験

雄性 4 週齢 I C R 系マウス（日本 S L C，20～25 g，1 群 5 例）に 4 時間絶食後、試験化合物に 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を加えて調製した懸濁液（200 mg/mL）を 10 mL/kg（2000 mg/kg）の用量で経口投与し、24 時間観察した。その結果は以下の表 6 の通りである。

[表 6]

試験化合物	死亡例
実施例 48	0 / 5

10 産業上の利用可能性

本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩は、経口吸収性が改善されており、経口吸収後体内において活性本体である前記一般式（I I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体に変換されて強力なヒト S G L T 2 活性阻害作用を発現し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発揮する。本発明により経口投与製剤としても好適な、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬を提供することができる。

20 「配列表フリーテキスト」

配列番号 1：合成 DNA プライマー

配列番号 2：合成 DNA プライマー

配列番号 3：合成 DNA プライマー

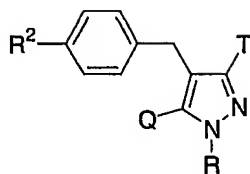
配列番号 4：合成 DNA プライマー

25 配列番号 5：ヒト S G L T 2 のカルボキシル末端アラニン残基に融合したペプ

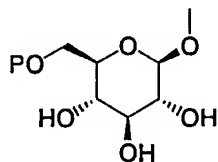
チド

請求の範囲

1. 一般式

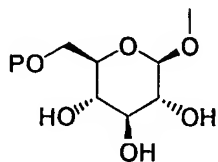


- 5 [式中のRは水素原子、低級アルキル基またはプロドラッグを構成する基であり、QおよびTはどちらか一方が一般式



- 10 (式中のPは水素原子またはプロドラッグを構成する基である) で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子であり、但し、Rが水素原子または低級アルキル基の場合、Pは水素原子ではない) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

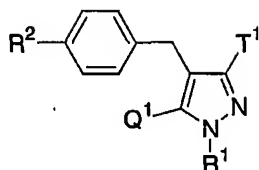
- 15 2. Tが一般式



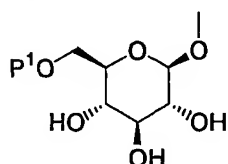
(式中のPは水素原子またはプロドラッグを構成する基である) で表される基であり、Qが低級アルキル基またはハロ低級アルキル基である、請求項1記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される

塩。

3. 一般式

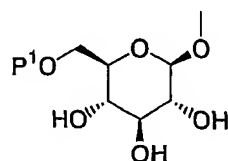


- 5 〔式中の R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルオキシメチル基または低級アルコキシカルボニルオキシメチル基であり、 Q^1 および T^1 はどちらか一方が一般式



- (式中の P^1 は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である) で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子であり、但し、 R^1 が水素原子または低級アルキル基の場合、 P^1 は水素原子ではない〕で表される請求項1記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4. T^1 が一般式

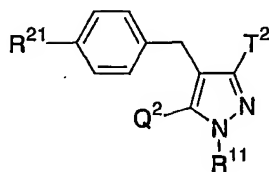


- 20 (式中の P^1 は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級ア

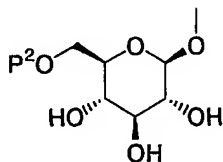
ルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である) で表される基であり、 Q^1 が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基である、請求項 3 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

5

5. 一般式



〔式中の R^{11} は水素原子または低級アルキル基であり、 Q^2 および T^2 はどちらか一方が一般式

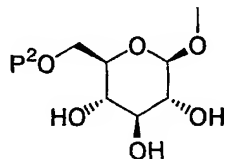


10

(式中の P^2 は低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である) で表される基であり、他方が低級アルキル基であり、 R^{21} は低級アルキル基、低級アルコキシ基または低級アルキルチオ基である) で表される請求項 3 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

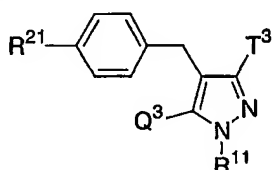
15

6. T^2 が一般式

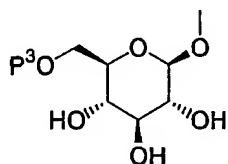


(式中の P^2 は低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である)で表される基であり、 Q^2 が低級アルキル基である、請求項5記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

7. 一般式

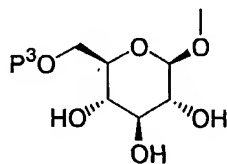


[式中の R^{11} は水素原子または低級アルキル基であり、 Q^3 および T^3 はどちらか一方が一般式



(式中の P^3 は低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基である)で表される基であり、他方が低級アルキル基であり、 R^{21} は低級アルキル基、低級アルコキシ基または低級アルキルチオ基である]で表される請求項5記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

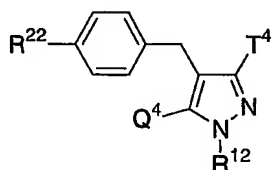
8. T^3 が一般式



(式中の P^3 は低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基である)で表さ

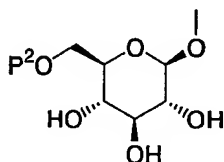
れる基であり、 Q^3 が低級アルキル基である、請求項 7 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

9. 一般式



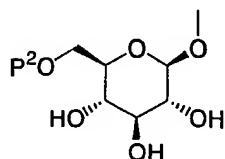
5

〔式中の R^{12} は水素原子または炭素数 1 ～ 3 の直鎖状又は枝分かれ状のアルキル基であり、 Q^4 および T^4 はどちらか一方が一般式



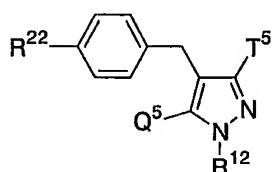
- 10 (式中の P^2 は低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である) で表される基であり、他方が炭素数 1 ～ 3 の直鎖状又は枝分かれ状のアルキル基であり、 R^{22} は炭素数 1 ～ 4 の直鎖状又は枝分かれ状のアルキル基、炭素数 1 ～ 3 の直鎖状又は枝分かれ状のアルコキシ基または炭素数 1 ～ 3 の直鎖状又は枝分かれ状のアルキルチオ基である〕で
- 15 表される請求項 5 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

10. T^4 が一般式

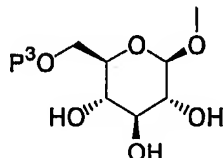


- (式中の P^2 は低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である)で表される基であり、 Q^4 が炭素数1～3の直鎖状又は枝分かれ状のアルキル基である、請求項9記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 5

1 1. 一般式

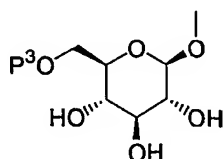


- [式中の R^{12} は水素原子または炭素数1～3の直鎖状又は枝分かれ状のアルキル基であり、 Q^5 および T^5 はどちらか一方が一般式
- 10



- (式中の P^3 は低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基である)で表される基であり、他方が炭素数1～3の直鎖状又は枝分かれ状のアルキル基であり、 R^{22} は炭素数1～4の直鎖状又は枝分かれ状のアルキル基、炭素数1～3の直鎖状又は枝分かれ状のアルコキシ基または炭素数1～3の直鎖状又は枝分かれ状のアルキルチオ基である]で表される請求項9記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 15

1 2. T^5 が一般式



(式中の P^3 は低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基である)で表される基であり、 Q^5 が炭素数1～3の直鎖状又は枝分かれ状のアルキル基である、請求項1記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

5

- 1 3. 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-
3-(6-O-メトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-
-メチルピラゾール、3-(6-O-エトキシカルボニル- β -D-グルコピ
ラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソ
10 プロピル-5-メチルピラゾール、3-(6-O-イソプロポキシカルボニル
- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)
メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール、3-(6-O-イソプロ
トキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロ
ポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール、4-
15 [(4-エチルフェニル)メチル]-1-イソプロピル-3-(6-O-メトキシ
カルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチルピラゾール、
3-(6-O-エトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-
-[(4-エチルフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾ
ール、4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(6-O-イソプロポキシカ
20 ルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1-イソプロピル-5-メチ
ルピラゾール、4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(6-O-イソプロ
トキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1-イソプロピル-
5-メチルピラゾール、4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-1-イソプロ
ピル-3-(6-O-メトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキ
25 シ)-5-メチルピラゾール、3-(6-O-エトキシカルボニル- β -D-
グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-エトキシフェニル)メチル]-1-イ
ソプロピル-5-メチルピラゾール、4-[(4-エトキシフェニル)メチル]
-3-(6-O-イソプロポキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキ

- シ) - 1-イソプロピル-5-メチルピラゾール、4-[(4-エトキシフェニル)メチル] - 3- (6-O-イソプロボキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1-イソプロピル-5-メチルピラゾール、1-イソプロピル-3- (6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)
- 5 - 4- [(4-メトキシフェニル)メチル] - 5-メチルピラゾール、3- (6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1-イソプロピル-4- [(4-メトキシフェニル)メチル] - 5-メチルピラゾール、3- (6-O-イソプロボキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1-イソプロピル-4- [(4-メトキシフェニル)メチル] - 5-メチルピラゾール、3- (6-O-イソプロボキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1-イソプロピル-4- [(4-メトキシフェニル)メチル] - 5-メチルピラゾール、3- (6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1-イソプロピル-5-メチル-4- [(4-メチルチオフェニル)メチル] ピラゾール、3- (6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1-イソプロピル-5-メチル-4- [(4-メチルチオフェニル)メチル] ピラゾール、3- (6-O-イソプロボキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1-イソプロピル-5-メチル-4- [(4-メチルチオフェニル)メチル] ピラゾールおよび3- (6-O-イソプロボキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1-イソプロピル-5-メチル-4- [(4-メチルチオフェニル)メチル] ピラゾールからなる群より選択される、請求項12記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体。
- 10
15
20

14. 4-[(4-イソプロボキシフェニル)メチル] - 1-イソプロピル-3- (6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-メチルピラゾール、3- (6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4- [(4-イソプロボキシフェニル)メチル] - 1-イソプロピル-5-メチルピラゾール、3- (6-O-イソプロボキシカルボニル
- 25

5 β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾールおよび3-(6-O-イソプロトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾールからなる群より選択される、請求項13記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体。

10 15. 3-(6-O-エトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-5-メチルピラゾール。

16. 請求項1～15記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

15 17. ヒトSGLT2活性阻害剤である請求項16記載の医薬組成物。

18. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項16又は17記載の医薬組成物。

20 19. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群より選択される疾患である、請求項18記載の医薬組成物。

25

20. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項19記載の医薬組成物。

2 1. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項 1 9 記載の医薬組成物。

2 2. 高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項 1 9 記載の医薬組成物。

2 3. 経口投与形態である請求項 1 6 ~ 2 2 記載の医薬組成物。

2 4. 請求項 1 ~ 1 5 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

2 5. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項 1 ~ 1 5 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

2 6. (A) 請求項 1 ~ 1 5 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミ

- ノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンI受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬。

27. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療のための、請求項26記載の医薬。

28. 請求項1～15記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩以外の有効成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプ

チジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロ
テインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害
薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファタ
ーゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイ
5 ロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプ
チド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴ
ニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬か
らなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾
患が糖尿病である、請求項 27 記載の医薬。

10

29. 請求項 1 ~ 15 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体また
はその薬理学的に許容される塩以外の有効成分が、インスリン感受性増強薬、
糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グ
ルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプ
15 チジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロ
テインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害
薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファタ
ーゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイ
ロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプ
20 チド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴ
ニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より
選択される少なくとも 1 種の薬剤である、請求項 28 記載の医薬。

30. 請求項 1 ~ 15 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体また
25 はその薬理学的に許容される塩以外の有効成分が、インスリン感受性増強薬、
糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン製剤
からなる群より選択される薬剤である、請求項 29 記載の医薬。

31. 請求項1～15記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩以外の有効成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項27記載の医薬。

32. 請求項1～15記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩以外の有効成分が、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項31記載の医薬。

33. 請求項1～15記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩以外の有効成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼI阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項27記載の医薬。

34. 請求項1～15記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩以外の有効成分が、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項33記載の医薬。

35. 食欲抑制剤が

モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒ

スチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコ
 ルチン受容体アゴニスト、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンド
 アンフェタミン-レギュレートドトランスクリプト、マホガニータンパク、エ
 ンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、
 5 ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト、コルチコトロピン放出ホルモン、
 コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニ
 スト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチ
 ン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来
 神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出
 10 ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニス
 ト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン
 -コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白
 阻害薬およびオレキシン受容体アンタゴニストよりなる群から選択させる薬剤
 である、請求項34記載の医薬。

15

36. (A) 請求項1~15記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導
 体またはその薬理学的に許容される塩、および(B) インスリン感受性増強薬、
 糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グ
 ルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプ
 20 チジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロ
 テインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害
 薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファタ
 ーゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイ
 ロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプ
 25 チド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴ
 ニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵
 素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミ
 ノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因

- 子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト
 -アシド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来
 成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニ
 チン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-
 5 761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタ
 リルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリ
 ン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵
 素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール
 吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファー
 10 プロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランス
 フェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、
 ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻
 害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテ
 ンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンI
 15 I受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴ
 ニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中
 枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害
 薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくと
 20 も1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防
 又は治療方法。

37. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するた
 めの、(A)請求項1～15記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体ま
 たはその薬理学的に許容される塩、および(B)インスリン感受性増強薬、糖
 25 吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グル
 カゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチ
 ジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテ
 インチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、

- グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッドジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。

1 / 2

SEQUENCE LISTING

<110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

FUJIKURA, Hideki

FUSHIMI, Nobuhiko

NISHIMURA, Toshihiro

NAKABAYASHI, Takeshi

ISAJI, Masayuki

<120> GLUCOPYRANOSYLOXYPYRAZOLE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF

<130> PCT-A0138

<150> JP 2000/403534

<151> 2000-12-28

<160> 5

<170> PatentIn version 3.0 and MS Word

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic DNA primer

<400> 1

atggaggagc acacagaggc

20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic DNA primer

<400> 2

ggcatagaag ccccagagga

20

<210> 3

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic DNA primer

<400> 3

aacctcgaga tggaggagca cacagaggc

29

<210> 4

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic DNA primer

2 / 2

<400> 4
aacaagcttg gcatagaagc cccagagga

29

<210> 5
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Peptide fused to the carboxyl terminal
alanine residue of human SGLT2

<400> 5

Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser
1 5 10 15

Ala Val Asp His His His His His His
20 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11348

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07H17/02, A61K31/7056, A61P43/00, 3/10, 3/04, 3/06, 9/10,
9/12, 9/04, 19/06, 7/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07H17/02, A61K31/7056, A61P43/00, 3/10, 3/04, 3/06, 9/10,
9/12, 9/04, 19/06, 7/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO, 01/16147, A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 2001 (08.03.01), (Family: none)	1-23, 25-35, 37
A	KENNETH L. KEES, et al., New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4- Substitutedbenzyl) (trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones, J.Med.Chem., 1996, Vol.39, No.20, pages 3920 to 3928	1-23, 25-35, 37
A	US, 5264451, A (American Home Products Corp.), 23 November, 1993 (23.11.93), & US 5274111 A	1-23, 25-35, 37
A	JP, 4-234851, A (Laboratoire U.P.S.A), 24 August, 1992 (24.08.92), & EP 449699 A2 & FR 2659655 A1 & ZA 9101925 A & AU 9173591 A1 & CA 2038428 A	1-23, 25-35, 37

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance"E" earlier document but published on or after the international filing
date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 March, 2002 (25.03.02)Date of mailing of the international search report
09 April, 2002 (09.04.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11348

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP, 598359, A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 25 May, 1994 (25.05.94), & JP 2906978 B2 & CA 2102591 A & US 5424406 A & TW 283643 A & US 5731292 A & SG 54120 A1 & DE 69328856 E & ES 2149186 T3 & KR 211438 B1</p>	1-23, 25-35, 37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11348

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.: 24, 36

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 24 and 36 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07H17/02, A61K31/7056, A61P43/00, 3/10, 3/04,
3/06, 9/10, 9/12, 9/04, 19/06, 7/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07H17/02, A61K31/7056, A61P43/00, 3/10, 3/04,
3/06, 9/10, 9/12, 9/04, 19/06, 7/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 01/16147 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2001.03.08 (ファミリーなし)	1-23, 25-35, 37
A	KENNETH L. KEES, et al., New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substitutedbenzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones, J. Med. Chem., 1996, Vol. 39, No. 20, p. 3920-3 928	1-23, 25-35, 37

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.03.02

国際調査報告の発送日

09.04.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P 9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5264451 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 1993. 11. 23 & US 5274111 A	1-23, 25-35, 37
A	JP 4-234851 A (ラボラトワール ウーベール) 1992. 08. 24 & EP 449699 A2 & FR 2659655 A1 & ZA 9101925 A & AU 9173591 A1 & CA 2038428 A	1-23, 25-35, 37
A	EP 598359 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 1994. 05. 25 & JP 2906978 B2 & CA 2102591 A & US 5424406 A & TW 283643 A & US 5731292 A & SG 54120 A1 & DE 69328856 E & ES 2149186 T3 & KR 211438 B1	1-23, 25-35, 37

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 2 4, 3 6 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 2 4 及び 3 6 に記載された発明は、治療による人体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。